

## 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究

田中 純子

研究協力者 大久真幸、秋田智之、坂宗 和明、松尾 順子

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

### 研究要旨

肝炎ウイルス持続感染者の病態推移を明らかにする事は、治療介入の必要性や治療効果を評価する際には重要である。

本研究では数理疫学的手法（Markov 確率モデル）を用いて、肝炎ウイルスキャリアの長期臨床経過を元に、治療介入の有無別に推定した肝病態推移確率（肝病態推移率）を算出した。解析の対象としたのは、次の 4 群である。

- 1) 【検診受診群 HCV】 1993-2009 年に検診と人間ドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア 2,923 人のうち医療機関を受診した 1,361 人（岩手県）。
  - 2) 【献血者群 HCV】 1991-2001 年に献血を契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア 3,377 人のうち、医療機関を受診した 1,018 人（広島県）。
  - 3) 【病院受診 HBV】 1990-1999 年に病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア 913 人（虎ノ門病院）。
  - 4) 【住民検診 HBV】 1977-2011 年に、肝炎ウイルス検査を受けた住民のうち、長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア 1,067 人（長崎奈良尾病院）。
1. 【献血者群 HCV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、20 歳無症候性キャリアからの病態推移は、治療介入のない場合、（40 年後の）60 歳時点には、男性では、無症候性キャリアのままであるのは 0.7%、慢性肝炎 88.0%、肝硬変 1.7%、肝癌すわなち累積肝発癌率は 9.6%と推定された。また、女性では無症候性キャリアのままであるのは 7.7%、慢性肝炎 82.8%、肝硬変 7.1%、累積肝発癌率は 2.3%と、男性よりも肝病態の進展が軽度であった。
  2. 【検診受診群 HCV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、40 歳慢性肝炎からの累積肝発癌率は、男性 60 歳、70 歳ではそれぞれ 5.9%、17.5%、女性 60 歳、70 歳ではそれぞれ 4.5%、11.9%と、女性が低値と推定された。
  3. 【献血者群 HCV】を対象とした治療介入の有無別の解析によると、40 歳慢性肝炎からの病態推移は、70 歳男性では、慢性肝炎 74.0%（IFN 治療介入がある場合：8.4%）、肝硬変 0.1%（同：0.2%）、肝癌 22.8%（同：9.3%）、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失 3.2%（同：無症候性キャリアあるいは CR 82.1%）となり、女性では、慢性肝炎 69.1%（同：8.7%）、肝硬変 12.4%（同：1.5%）、肝癌 15.7%（同：7.7%）、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失 2.8%（同：無症候性キャリアあるいは

CR 82.2%)となった。治療介入群では、累積肝発癌率が男女とも低く、約82%がCR(治癒)と推定された。

4. 【病院受診HBV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、40歳B型慢性肝炎からの累積肝発癌率は、50歳男性では3.0%であるが、60歳男性では15.1%と高い値と推定された。女性では肝硬変への累積罹患率が男性と比べ高く60歳では8.6%となった(男性5.9%)。Genotype C 症例のみ抽出し解析すると、40歳B型慢性肝炎からの累積肝発癌率は50歳男性では4.4%、60歳男性では20.6%と、HBV全体と比べやや高い値を示した。女性は肝癌への推移はなかった。
5. 【住民検診HBV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、20歳無症候性キャリアからの40年後の病態推移は、男性では無症候性キャリアのままであるのは55.7%、累積肝発癌率3.9%、またHBs抗原消失率は35.1%と推定された。同女性では、無症候性キャリア68.9%、累積肝発癌率1.4%、HBs抗原消失率23.4%とやはり男性よりも肝発がん率が低いと推定された。また、HBs抗原消失例は解析対象938人のうち107人(11.4%)であった。
6. 【住民検診HBV】対象集団のうち、最終的にHBe抗原がセロコンバージョンを起こした人は解析対象938人中741人(79.0%)であった。セロコンバージョンを起こした741人を対象とした解析によると、20歳無症候性キャリアからの病態推移は、60歳男性では無症候性キャリアのままであるのは57.0%、累積肝発癌率は0.6%、またHBs抗原消失率39.8%と推定された。同、60歳女性では、無症候性キャリアのままであるのは73.4%、肝癌0.1%、HBs抗原消失率は25.6%となった。一方、40歳慢性肝炎からの病態推移は70歳男性では、累積肝発癌率16.2%、無症候性キャリア42.2%、HBs抗原消失率は32.6%と推定された。同、70歳女性では、累積肝発癌率8.8%、無症候性キャリア47.6%、HBs抗原消失率は29.7%と推定され、HBV持続感染者の病態推移は様々であることが明らかとなった。長期間にわたる病態推移の相違には、genotypeなどウイルス要因と同時に宿主側の遺伝子的相違に起因するとも推察され、今後の検討が必要である。

## A 研究目的

肝炎ウイルス持続感染者に対して、治療介入の必要性や治療の効果に関する資料を得るため、肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV））の持続感染に起因する病態推移の検討を行い、累積肝発癌率を推定した。

肝病態間の年推移率及び累積肝発癌率を数理疫学的手法により推定し、治療介入のない（抗ウイルス療法を行わない）モデルと治療介入モデルを比較した。

## B 研究方法

肝病態の年病態変化は Markov 過程に従うと仮定した。

Markov モデルの肝病態への適用として 5 つの病態（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、キャリアからの離脱）を設定し、肝癌を最終病態とした。病態の 1 年ごとの情報を性別、10 歳年齢階級別に集計して、各病態間の年推移確率を算出した。

1 年間における病態推移情報）の年推移情報を解析対象とした。

983 人の初診時の臨床診断の内訳は男性（無症候性キャリア：61 人（15%）、慢性肝炎：318 人（81%）、肝硬変：15 人（4%））、女性（無症候性キャリア：189 人（32%）、慢性肝炎：372 人（63%）、肝硬変：28 人（5%））である（図 2）。

解析対象 983 人の観察開始時の平均年齢及び平均観察期間を図 3 に示す。

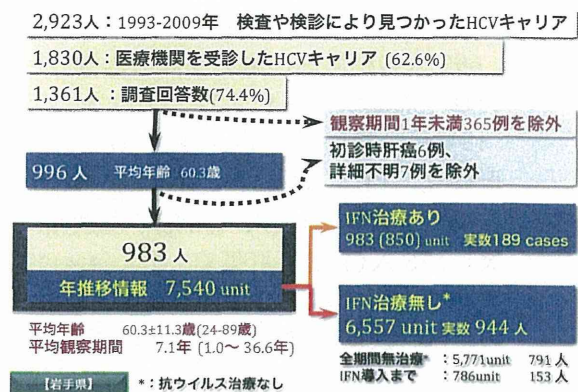


図 1 【検診受診群 HCV】 解析対象

### 1. 解析対象

#### 1) 検診やドックを契機に見つかった C型肝炎ウイルスキャリア（岩手県）【検診受診群 HCV】

1993-2009 年に岩手県予防医学協会の検診やドックを契機に見つかった HCV キャリア 2,923 人を対象とした（図 1）。

このうち医療機関を受診したものは 1,830 人（62.6%）、岩手医科大学及び岩手県予防医学協会が毎年行っている調査による回答が得られているのは 1,361 人（74.4%）であった。

1,361 人のうち、観察期間が 1 年未満である 365 人、初診時の診断が肝癌 6 人及び病態推移情報が不明 7 人を除外し、最終的に 983 人 7,540unit (1unit :

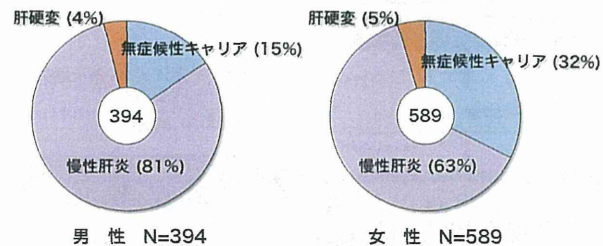


図 2 【検診受診群 HCV】 初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢 (歳)	観察期間 (year) (min~max)	IFN治療開始までの期間 (year)
全体	983	60.3	7.1 (1.0~36.6)	
男性				
男性	394	58.1	7.5 (1.0~36.6)	
女性	589	61.7	6.9 (1.0~27.9)	
IFN治療受療	189	51.2	8.4 (1.1~27.9)	3.6 (0~17.4)
IFN治療なし	794	62.4	6.8 (1.0~36.6)	-
女性				
IFN治療受療	96	48.3	8.8 (1.0~18.8)	3.3 (0~13.5)
IFN治療なし	298	61.3	7.1 (1.0~36.6)	-
女性				
IFN治療受療	93	54.1	8.1 (1.1~27.9)	4.0 (0~17.4)
未治療	496	63.1	6.6 (1.0~24.9)	-

図 3 【検診受診群 HCV】 観察開始時の年齢及び観察期間

## 2) 献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア(広島県)【献血者群 HCV】

1991-2001年に広島県で献血を契機に見いだされたHCVキャリア3,377人のうち医療機関を受診したのは1,097人(32.5%)、調査回答が得られたのは1,018人(92.8%)であった。

観察期間が1年未満317人と初診時に急性肝炎あるいは肝癌であった2人を除外し、最終的に699人7,471unitを解析対象とした(図4)。

699人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア:109人(34%)、慢性肝炎:209人(65%)、肝硬変:3人(1%))、女性(無症候性キャリア:201人(53%)、慢性肝炎:175人(46%)、肝硬変:2人(1%))である(図5)。解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間を図6に示す。

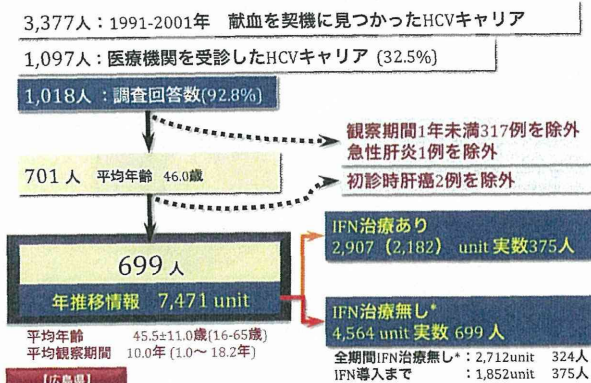


図4 【献血者群 HCV】解析対象

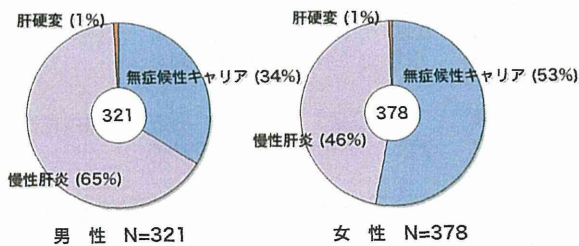


図5 【献血者群 HCV】初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢(歳)	観察期間 (year) (min~max)	IFN治療開始までの期間 (year)
全体	699	45.5	10.0 (1.0~18.2)	-
男性	321	43.6	9.4 (1.0~18.1)	-
女性	378	47.1	10.4 (1.0~18.2)	-
IFN治療受療	375	44.8	11.7 (1.1~18.2)	4.3 (0~17.3)
IFN治療なし	324	46.3	8.0 (1.0~17.8)	-
男性				
IFN治療受療	175	42.1	10.8 (1.1~18.1)	3.2 (0~17.3)
IFN治療なし	146	45.5	7.7 (1.0~17.8)	-
女性				
IFN治療受療	200	47.2	12.4 (1.1~18.2)	5.3 (0~17.3)
未治療	178	46.9	8.2 (1.0~17.8)	-

図6 【献血者群 HCV】観察開始時の年齢及び観察期間

## 3) 病院受診群で長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア(虎ノ門病院)【病院受診 HBV】

1990-1999年に虎ノ門病院肝臓内科に受診し、長期経過観察中の患者(HBs抗原陽性かつHCV抗体陰性)913人(入院歴有346人、外来患者567人)を対象とした。

913人のうち診断名分類不能、HCV重複感染の83人及び性別不明の1人の計84人を除外し、さらに観察期間1年未満72人、初診時の診断名が急性肝炎、肝癌であった9人を除外して最終的に748人、6,411unitの年推移情報を解析対象とした(図7)。

748人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア:45人(9%)、慢性肝炎:431人(87%)、肝硬変:17人(3%))、女性(無症候性キャリア:42人(16%)、慢性肝炎:211人(83%)、肝硬変:2人(1%))であった(図8)。

解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間を図9に示す。

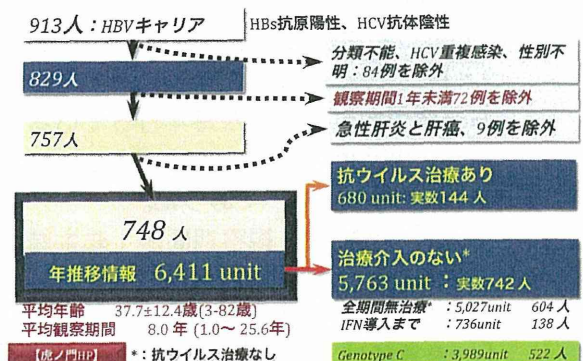


図7 【病院受診 HBV】解析対象



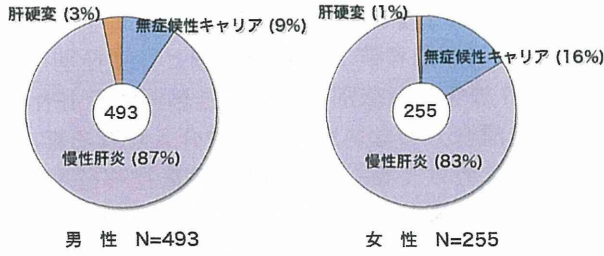


図8 【病院受診HBV】初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢 (歳)	観察期間 (year) (min~max)	投与開始までの期間 (year)
全体	748	37.7	8.0 (1.0~25.6)	-
男性	493	38.0	8.2 (1.0~25.6)	-
女性	255	37.2	7.8 (1.0~18.1)	-
ラミブジン投与	144	38.8	8.8 (1.3~17.2)	4.5 (0~13.8)
未投与	604	37.4	7.9 (1.0~25.6)	-
男性				
ラミブジン投与	112	37.8	8.9 (1.3~17.2)	4.8 (0~13.8)
未投与	381	38.0	7.9 (1.0~25.6)	-
女性				
ラミブジン投与	32	42.3	8.3 (3.7~15.0)	3.7 (0~11.5)
未投与	223	36.5	7.7 (1.0~18.1)	-

図9 【病院受診HBV】観察開始時の年齢及び観察期間

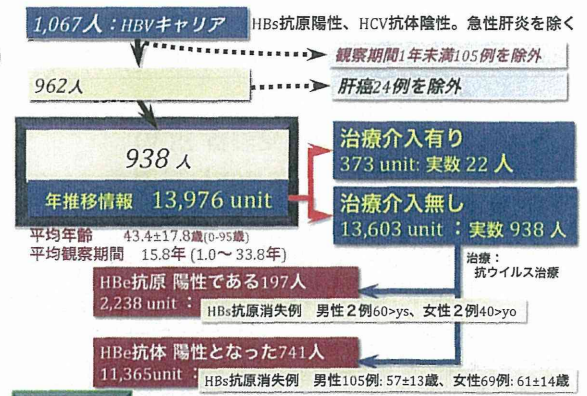


図10 【住民検診HBV】解析対象

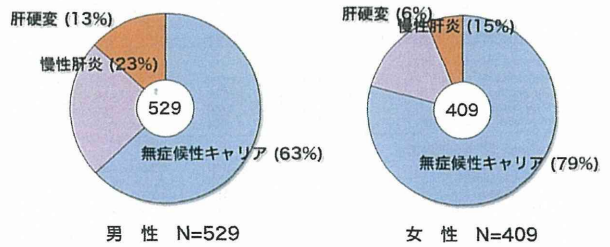


図11 【住民検診HBV】初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢 (歳)	観察期間 (year) (min~max)	投与開始・HBs抗体陽性化までの期間 (year)
全体	938	43.4	15.8 (1.0~33.8)	-
男性	529	42.7	15.5 (1.0~33.8)	-
女性	409	44.2	16.2 (1.0~33.6)	-
ラミブジン投与	22	33.7	21.2 (7.4~32.4)	16.5 (0.8~29.4)
未投与	916	43.6	15.7 (1.0~33.8)	-
HBs抗原陽性	741	45.3	16.8 (1.0~33.8)	1.3 (0.0~27.8)
HBs抗体陽性化	197	36.1	12.0 (1.0~32.4)	-
男性				
ラミブジン投与	17	33.6	19.5 (7.4~32.4)	14.9 (0.8~25.7)
未投与	512	43.0	15.4 (1.0~33.8)	-
HBs抗原陽性	408	44.5	16.6 (1.0~33.8)	1.5 (0.0~27.8)
HBs抗体陽性化	121	36.7	11.8 (1.0~32.4)	-
女性				
ラミブジン投与	5	33.8	27.2 (19.3~32.3)	22.0 (10.8~29.4)
未投与	404	44.3	16.1 (1.0~33.6)	-
HBs抗原陽性	333	46.2	17.1 (1.1~33.6)	1.0 (0.0~18.1)
HBs抗体陽性化	76	35.3	12.4 (1.0~31.8)	-

図12 【住民検診HBV】観察開始時の年齢及び観察期間

#### 4) 病院受診群で長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア(奈良尾病院)【住民検診HBV】

1977-2011年に奈良尾病院において、肝炎ウイルス検査を行った住民のうち、経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア1,067例(HBs抗原陽性、HCV抗体陰性、急性肝炎除く)を対象とした。

このうち観察期間1年未満105人、初診時の診断名が肝癌であった24人を除外して、最終的に938人を解析対象とした(図10)。

解析対象938人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア: 334人(63%)、慢性肝炎: 124人(23%)、肝硬変: 71人(13%))、女性(無症候性キャリア: 324人(79%)、慢性肝炎: 60人(15%)、肝硬変: 25人(6%))であった(図11)。

解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間を図12に示す。

**C 結果**

1) 【C型肝炎ウイルス (HCV) キャリアの病態推移】

(1) 【検診受診群 HCV】

【検診受診群 HCV】を対象として性別・10歳年齢階級別に年病態推移情報をIFN治療介入のない期間と治療介入が有る期間に分けて集計を行った。病態推移確率を行列にまとめたものを示す(図13)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HCV									
No of 6,557 unit 無治療944cases									
Initial disease states	MALE				FEMALE				
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC	
<b>Starting age: 40-49 years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	96.55	3.45	0.00	0.00	91.46	8.54	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.39	0.00	0.61	0.00	99.58	0.00	0.42	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting age: 50-59 years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	93.10	6.90	0.00	0.00	91.79	8.21	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.26	98.97	0.77	0.00	0.24	99.28	0.48	0.00	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	97.87	2.13	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting age: 60-69 years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	94.39	5.61	0.00	0.00	93.20	6.55	0.24	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.45	96.98	1.81	0.75	0.11	98.26	1.42	0.22	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	94.67	5.33	0.00	0.00	92.55	7.45	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting age: 70+ years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	88.59	10.74	0.67	0.00	91.19	8.81	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.16	94.94	2.94	1.96	0.41	96.53	2.25	0.82	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	1.25	86.25	12.50	0.00	0.76	93.18	6.06	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	

図13 【検診受診群 HCV】治療介入がない場合の年推移確率行列

この確率を用いて40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図14)。結果、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎64.3%、肝硬変14.7%、肝癌17.5%、無症候性キャリア3.6%となり、女性では慢性肝炎76.3%、肝硬変10.4%、肝癌11.9%、無症候性キャリア1.4%となった。

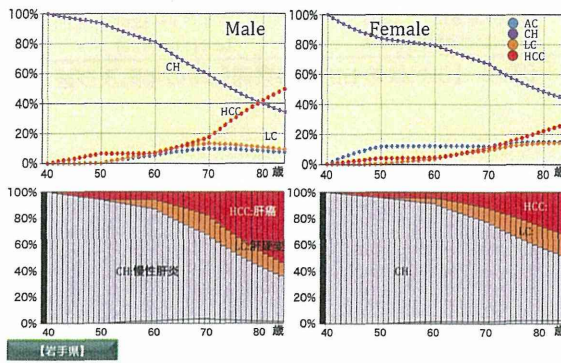


図14 【検診受診群 HCV】治療介入が無い場合の病態推移(40歳時点慢性肝炎起点)

(2) 【献血者群 HCV】

【献血者群 HCV】を対象として性別・10歳年齢階級別に年病態推移情報をIFN治療介入のない期間と治療介入が有る期間に分けて集計を行った。病態推移確率を行列にまとめたものを示す(図15)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HCV									
No of 4,564 unit 無治療699cases									
Initial disease states	MALE				FEMALE				
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC	
<b>Starting age: 20-29 years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	85.71	14.29	0.00	0.00	93.06	6.94	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting age: 30-39 years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	85.32	14.68	0.00	0.00	97.76	2.24	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.43	99.57	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting age: 40-49 years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	89.51	10.49	0.00	0.00	94.07	5.93	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.72	0.00	0.28	0.00	99.59	0.41	0.00	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting age: 50-59 years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	89.29	10.71	0.00	0.00	90.22	9.59	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.06	0.63	0.31	0.00	99.18	0.82	0.00	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	66.67	33.33	0.00	0.00	95.24	4.76	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	
<b>Starting age: 60+ years</b>									
Asymptomatic carriers (AC)	95.45	4.04	0.00	0.00	91.38	8.62	0.00	0.00	
Chronic hepatitis (CH)	0.46	98.15	0.00	1.39	0.52	97.41	1.55	0.52	
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00	0.00	93.33	6.67	
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	

図15 【献血者群 HCV】治療介入がない場合

の年推移確率行列

この確率を用いて20歳無症候性キャリアからの肝病態累積罹患率を算出した(図16)。結果、40年後の60歳時点では、男性では無症候性キャリアのままであるのは0.7%、慢性肝炎88.0%、肝硬変1.7%、肝癌9.6%、ウイルス自然消失0%となり、女性では無症候性キャリアのままであるのは7.5%、慢性肝炎82.7%、肝硬変7.1%、肝癌2.3%、ウイルス自然消失0.3%となった。

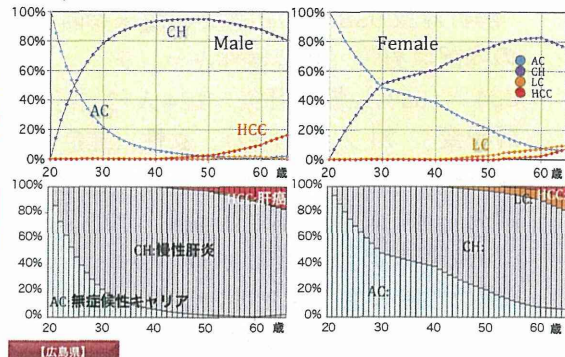
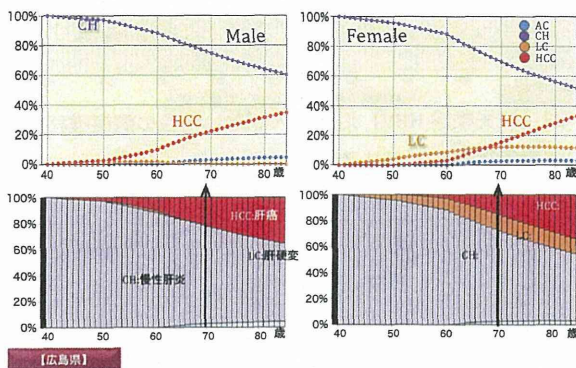


図16 【献血者群 HCV】治療介入が無い場合の病態推移(20歳時点無症候性キャリア起点)

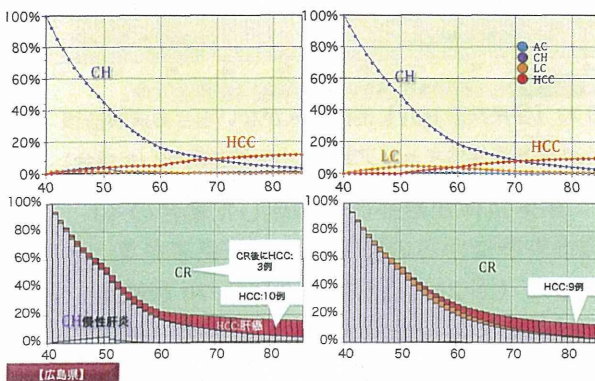


治療介入がない場合の40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図17)。結果、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎74.0%、肝硬変0.1%、肝癌22.8%、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失3.2%となり、女性では慢性肝炎69.1%、肝硬変12.4%、肝癌15.7%、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失2.8%となった。

治療介入がある場合の40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図18)。結果、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎8.4%、肝硬変0.2%、肝癌9.3%、無症候性キャリアあるいはCR82.1%となり、女性では慢性肝炎8.7%、肝硬変1.5%、肝癌7.7%、無症候性キャリアあるいはCR82.2%となった。



【広島県】  
図17 【献血者群 HCV】 治療介入のない場合の病態推移 (40歳時点慢性肝炎起点)



【広島県】  
図18 【献血者群 HCV】 治療介入がある場合の病態推移 (40歳時点慢性肝炎起点)

## 2) 【B型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの病態推移】

### (1) 【病院受診 HBV】

【病院受診 HBV】を対象として性別・10歳年齢階級別に年病態推移情報を治療介入のない期間と治療介入がある期間に分けて集計を行った。病態推移確率を行列にまとめたものを示す(図19)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HBV					N=5,763 unit 無治療742 cases			
Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
<b>Starting age: 20-29 years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.79	0.21	0.00	0.00	99.65	0.35	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 30-39 years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	96.74	3.26	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.11	99.57	0.32	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	3.33	96.67	0.00	0.00	0.00	89.89	11.11
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 40-49 years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	97.06	2.94	0.00	0.00	98.28	0.00	0.00	1.72
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.12	0.77	0.11	0.00	99.37	0.63	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	1.47	91.18	7.35	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 50-59 years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	98.51	1.20	0.30	0.00	99.73	0.27	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	83.33	16.67	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
<b>Starting age: 60+ years</b>								
Asymptomatic carriers (AC)	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.62	0.00	0.38	0.00	99.39	0.61	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	92.00	8.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

【虎ノ門町】  
図19 【病院受診 HBV】 治療介入がない場合の年推移確率行列

この確率を用いて40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図20)。結果(括弧内の数値はGenotype Cに限定した場合の結果)、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎79.0%(72.4%)、肝硬変2.6%(7.0%)、肝癌18.4%(20.6%)、無症候性キャリア0.0%(0.0%)となり、女性では慢性肝炎85.9%(81.0%)、肝硬変14.1%(19.0%)、肝癌0.0%(0.0%)、無症候性キャリア0.0%(0.0%)となった。



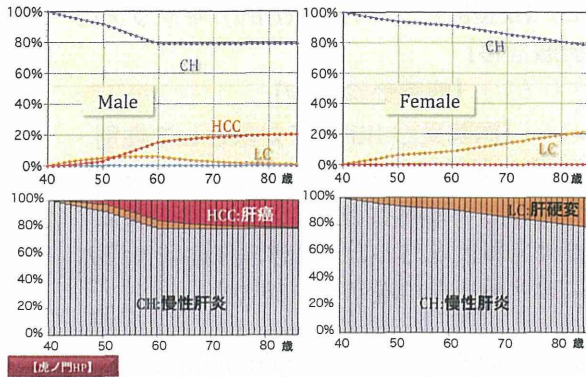


図 20 【病院受診 HBV】 治療介入が無い場合の病態推移 (40 歳時点慢性肝炎起点)

## (2) 【住民検診 HBV】

【住民検診 HBV】を对象として性別・10 歳年齢階級別に年病態推移情報を治療介入のない期間と治療介入が有る期間に分けて集計を行った。HBs 抗原消失を end point とした場合の病態推移確率を行列にまとめたものを示す (図 21)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HBV		N=1,067 unit 無治療938 cases						
	MALE				FEMALE			
Initial disease states	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
Starting age: 20-29 years								
Asymptomatic carriers (AC)	99.70	0.30	0.00	0.00	99.29	0.71	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.83	97.50	1.67	0.00	3.81	96.19	0.00	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 30-39 years								
Asymptomatic carriers	99.02	0.61	0.00	0.00	98.62	0.83	0.00	0.00
Chronic hepatitis	4.04	94.72	0.62	0.31	4.00	96.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	99.08	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 40-49 years								
Asymptomatic carriers	97.32	0.43	0.00	0.08	99.08	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	2.59	94.09	2.85	0.52	4.08	95.24	0.60	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	96.81	2.79	0.00	0.00	92.11	2.63
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 50-59 years								
Asymptomatic carriers	97.43	0.29	0.10	0.00	98.12	0.40	0.00	0.10
Chronic hepatitis	4.33	92.33	0.67	2.67	4.44	91.85	3.70	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	92.04	6.64	0.00	0.00	91.30	5.80
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 60-69 years								
Asymptomatic carriers	97.06	0.00	0.00	0.23	97.69	0.12	0.12	0.00
Chronic hepatitis	7.69	87.91	2.20	2.20	1.23	92.59	1.23	4.94
Liver cirrhosis	0.00	0.00	91.24	4.38	0.00	0.00	91.07	5.36
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 70+ years								
Asymptomatic carriers	98.07	0.00	0.00	0.00	97.96	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	92.31	0.00	7.69	2.33	97.67	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	92.16	3.92	0.00	0.00	95.00	5.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 21 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の年推移確率行列

この確率を用いて HBs 抗原消失を end point とした場合の肝病態累積罹患率を算出した (図 22)。

また、HBe 抗体が最終的に陽転した場合の肝病態累積罹患率を算出した (図 23)。

その結果 (括弧内の数値は HBe 抗体陽転した場合の結果)、20 歳無症候性キャリアから 40 年後 60 歳時点では、男性では無症候性キャリア 55.7% (57.0%)、慢性肝炎 3.9% (1.8%)、肝硬変 1.4% (0.8%)、肝癌 3.9% (0.6%)、HBs 抗原消失 35.1% (39.8%) となり女性では、無症候性キャリア 68.9% (73.4%)、慢性肝炎 4.7% (0.5%)、肝硬変 1.5% (0.4%)、肝癌 1.4% (0.1%)、HBs 抗原消失 23.4% (25.6%) となった。

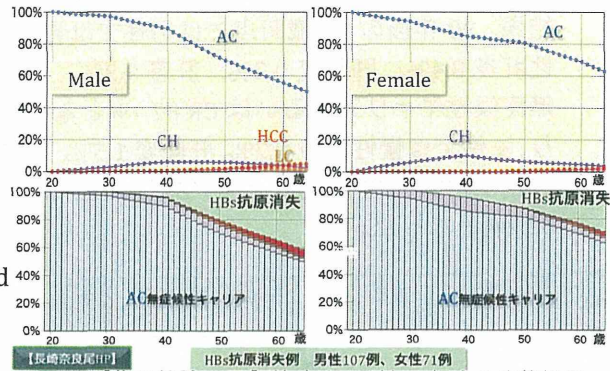


図 22 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の病態推移 (20 歳無症候性キャリア起点)

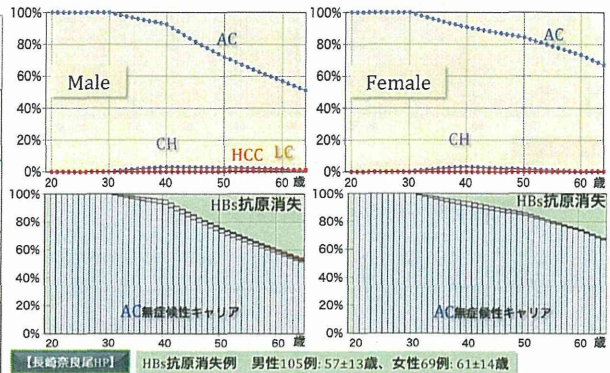


図 23 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の病態推移 (20 歳無症候性キャリア起点、HBe 抗体陽転した場合)

HBe 抗体が最終的に陽転した場合の 40 歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した (図 24)。結果、30 年後 70 歳時点では男性では慢性肝炎 5.6%、肝硬変 3.4%、肝癌 16.2%、無症候性キャリア 42.2%、HBs 抗原消失 32.6% となり、女性では慢性肝炎 7.2%、肝硬変 6.8%、肝癌 8.8%、無症候性



キャリア 47.6%、HBs 抗原消失 29.7%となった。

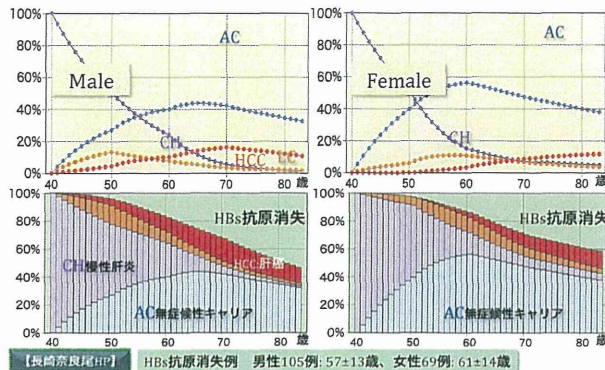


図 24 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の肝病態累積罹患率 (40 歳慢性肝炎起点、HBe 抗体陽転した場合)

また、解析対象 938 人のうち、HBs 抗原が消失したのは 107 人、HBe 抗体が最終的に陽転したのは 741 人であった。HBe 抗体が最終的に陽転した 741 人のうち HBs 抗原が消失したのは 105 人であった。

## D 結論と考察

治療介入のない場合、HCV キャリアの病態推移は、献血者群を対象とした解析により、20 歳無症候性キャリアからの 60 歳時点の累積肝発癌率は男性は 9.6%であるが、女性は 2.3%と、男性よりも肝病態の進展が軽度であった。

検診受診群を対象とした解析により、40 歳慢性肝炎からの累積肝発癌率は、男性 60 歳、70 歳ではそれぞれ 5.9%、17.5%、女性 60 歳、70 歳ではそれぞれ 4.5%、11.9%と、女性が低値と推定された。

次に、献血者群を対象とした治療介入の有無別の解析により、40 歳慢性肝炎からの 70 歳時点の病態は、男性では、肝癌 22.8% (IFN 治療介入がある場合：9.3%)、ウイルス自然消失 3.2% (同：CR 82.1%)と推定され、女性では、肝癌 15.7% (同：7.7%)、ウイルス自然消失 2.8% (同：CR 82.2%)と推定された。治療介入群では、累積肝発癌率が男女とも低く、約 8 割が CR (治癒) と推定された。

治療介入のない場合、HBV キャリアの病態推移は、病院受診群を対象とした解析により、40 歳 B 型慢性肝炎からの累積肝発癌率は、50 歳男性 3.0%、60 歳男性 15.1%と高い値と推定された。女性では肝硬変への累積罹患率が男性と比べ高く 60 歳では 8.6% (男性 5.9%) と推定された。

Genotype C 症例のみ抽出し解析すると、40 歳 B 型慢性肝炎からの累積肝発癌率は 50 歳男性 4.4%、60 歳男性 20.6%と、HBV 全体と比べやや高い値を示した。

住民検診群を対象とした解析により、20 歳無症候性キャリアからの 60 歳時点の病態は、男性では無症候性キャリアのままであるのは 55.7%であり、累積肝発癌率 3.9%、HBs 抗原消失率は 35.1%と推定された。同女性では、無症候性キャリア 68.9%、累積肝発癌率 1.4%、HBs 抗原消失率 23.4%と、男性と比べ低く推定された。また、HBs 抗原消失例は解析対象 938 人のうち 107 人 (11.4%) であった。

住民検診群のうち、最終的に HBe 抗原がセロコンバージョンを起こした人は解析対象 938 人中 741 人 (79.0%) であった。セロコンバージョンを起こした 741 人を対象とした解析により、20 歳無症候性キャリアからの病態推移は多岐にわたる様々であることが明らかとなった。

HBV 持続感染者の長期間にわたる病態推移の相違には、genotype などウイルス要因と同時に宿主側の遺伝子的相違に起因するとも推察され、今後の検討が必要である。

## E 研究発表

該当なし

## F 健康危険情報

該当なし

## G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究  
平成 24 年度 分担研究報告書

肝細胞癌の早期発見と予後改善のための新しいサーベイランスシステムの構築

研究分担者 鳥村拓司 久留米大学先端癌治療研究センター 教授

**研究要旨**

我々は、昨年度の検討で腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌症例において、ラジオ波焼灼療法ではソナゾイド造影腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予想が単純結節型のほうが単純結節周囲増殖型＋多結節癒合型に比べて無再発生存期間が有意に長かった。さらに、NX-PVKA-R の値が 1.5 以下の症例には、単純結節型が多く、1.5 を超えると単純結節周囲増殖型や多結節癒合型の頻度が増加したことを明らかにし、肝細胞癌患者の予後をより改善するには、ソナゾイド造影腹部超音波検査や NX-PVKA-R の値から腫瘍肉眼型を予測し適切な治療法を選択することが重要であると報告した。今年度は、高感度 AFP-L3、NX-PIVKAR の肝細胞癌の早期診断や治療法選択への有用性、プリモビスト MRI が前癌病変結節（異型性結節）から早期肝細胞癌への進展診断に有用であるか否か、さらにソナゾイド超音波検査による腫瘍肉眼型診断による治療法の選択が肝細胞癌患者の予後に影響を与えるかを検討した。その結果、高感度 AFP-L3 は従来の AFP-L3 に比べて AFP が低値でも測定可能であり AFP 産生の少ない肝細胞癌の拾い出しには有効であった。NX-PIVKAR は PIVKA-II では検出できない 81 例のうち 18 例を検出できた。反対に、PIVKA-II で検出できた 45 例のうち 6 例が NX-PIVKAR で検出できなかった。よって両者を測定することでより多くの肝細胞癌症例を検出できると考えられた。異型性結節と乏血性の高分化肝細胞癌を前向きに経過観察した結果、プリモビスト MRI では異型性結節が癌化しても鑑別が困難な症例が認められた。ラジオ波焼灼療法による治療においてソナゾイド造影腹部超音波検査による予測肉眼型で単純結節型は単純結節周囲増殖型＋多結節癒合型よりも生存率が有意に延長していた。しかし、外科的切除における生存期間には両群間で有意な差は認められなかった。以上より肝細胞癌ハイリスクグループに対するサーベイランスは従来の腫瘍マーカーに高感度 AFP-L3 や NX-PVKA-R を加えることと、肝細胞癌と診断後にソナゾイド超音波検査により腫瘍肉眼型を推定し治療法を選択することが予後改善に有用と考えられた。

**A. 研究目的**

肝細胞癌は肝臓に原発する悪性腫瘍の 95%を占め、全世界で毎年約 60 万

人が罹患し患者数では全ての癌のうち 5 番目、死亡原因としては 2 番目に多い悪性腫瘍である。このうち、三分



の二はアジア諸国で発生しておりアジアにおける国民病といっても過言ではない。

一方、本邦では毎年 32,000 人以上が肝細胞癌によって死亡しており、死亡数は、男性では肺癌、胃癌について肝癌は第 3 位、女性では胃癌、肺癌、結腸癌、乳癌について第 5 位である。本邦における肝細胞癌の特徴は、背景肝病変のうち約 80%は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患、10~15%は B 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患より発症することである。さらに、慢性肝疾患のうち肝硬変症に限ると C 型肝炎ウイルスに起因する場合 7~10%が、B 型肝炎ウイルスに起因する場合 4%程度が毎年発癌するといわれている。

近年、肝細胞癌の根治的治療法として肝切除のほかにエタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法が導入され肝切除とほぼ同等の治療成績を挙げている。これら根治的治療を行える手技が普及したことにより比較的早期の肝細胞癌の予後は改善され、当科においても日本肝がん取扱規約のステージ 1 の癌の 5 年生存率は 70 %となっている。一方、進行肝細胞癌の予後は分子標的治療薬のソラフェニブが導入されたとはいえ依然不良である。このような現状を踏まえると、肝細胞癌患者の予後を改善するという見地からは根治的治療を可能とするために肝細胞癌の早期発見はより重要となった。しかし、近年、肝細胞癌の発見時の平均腫瘍径は約 10 年前と変化がないことが明らかとなり、通常の腹部超音波

検査、CTscan, MRI, 腫瘍マーカーを用いたサーベイランスシステムが限界に近づいたことを示していると思われる。この為、昨年度はラジオ波焼灼療法においてソナゾイド造影腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予想が単純結節型のほうが単純結節周囲増殖型+多結節癒合型に比べて無再発生存期間が有意に長く、NX-PVKA-R の値が 1.5 以下の症例には、単純結節型が多く、1.5 を超えると単純結節周囲増殖型や多結節癒合型の頻度が増加したことを明らかにし、肝細胞癌患者の予後をより改善するには、ソナゾイド造影腹部超音波検査や NX-PVKA-R の値から腫瘍肉眼型を予測し適切な治療法を選択することが重要であると報告した。今年度は、高感度 AFP-L3, NX-PIVKAR の肝細胞癌の早期診断や治療法選択への有用性、プリモビスト MRI が前癌病変結節（異型性結節）から早期肝細胞癌への進展診断に有用であるか否か、さらにソナゾイド超音波検査による腫瘍肉眼型診断による治療法の選択が肝細胞癌患者の生存期間に影響を与えるかを検討した。

## B. 研究方法

### NX-PVKA-R の測定

1999 年 1 月から 2009 年 12 月までに肝細胞癌と診断され外科的切除が行われた 126 例 (Child-Pugh class A もしくは B) の保存血清を用いて測定した。症例の平均年齢は 64.4±11.0 歳、男性 96 例、女性 34 例。HBV(+); 28 例、HCV(+); 96 例。平均腫瘍径 26.1±8.6 cm、AFP;

315.1±989.9 ng/ml, PIVKA-II; 863.2 ±3954.0 mAU/ml, 腫瘍肉眼型; 単純結節型: 66 例、単純結節周囲増殖型: 30 例、多結節癒合型: 30 例。腫瘍分化度; 高~中分化: 109 例、低分化: 17 例。

#### 高感度 AFP-L3 の測定

2003 年から 2008 年までに診断された初発肝細胞癌患者のうちラジオ波焼灼療法を行った 179 例の保存血清を用いて測定した。症例の平均年齢は 70 歳、男性 103 例、女性 76 例。HBV(+); 5 例、HCV (+); 145 例、HBV(-)HCV (-); 27 例。平均腫瘍径 20.2±6.2 mm。

#### プリモビスト MRI による肝発癌時の画像的変化に関する検討

腫瘍生検において病理診断した腫瘍径 20 mm 以下の結節でプリモビスト MRI の造影早期相において腫瘍濃線染像がなく、臨床上経過観察が可能でありかつ、患者に対しインフォームドコンセントを行い承諾を得ることができた 37 例 52 結節。これらの結節に対し 2 ヶ月ごとに超音波検査、4-6 ヶ月ごとにプリモビスト MRI を行った。平均観察期間 367 日。症例の平均年齢は 68.6 歳、男性 25 例、女性 12 例。HBV(+); 0 例、HCV (+); 32 例、HBV(-)HCV (-); 5 例。平均腫瘍径 10.4 mm。高分化癌: 19 例、High grade dysplastic nodule: 13 例、low grade dysplastic nodule: 20 例。観察項目は結節系の変化、プリモビスト MRI の信号パターンの変化。

#### ソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型予想の検討

2007 年 10 月から 2009 年 2 月までに久留米大学病院へ入院した腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌患者 97 例。このうちラジオ波焼灼療法は 57 例に施行され、外科的切除は 40 例に行われた。ソナゾイド腹部超音波検査の検査方法: 超音波診断装置; LOGIQ 7, 撮像モード; Coded Phase inversion mode、MI 値: 0.16~0.24、ダイナミックレンジ: 50-60、フレームレート: 10Hz 前後、投与量: Sonazoid 0.01ml/kg 急速静脈内投与。観察: Vascular phase; 15~90 秒。Kupffer phase; 10 分。

#### 評価

ラジオ波焼灼療法および外科的切除における腫瘍肉眼型別の累積生存期間を評価した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究のため、患者の同意は得ることができなかったが研究が患者の不利益にならないよう極力配慮した。

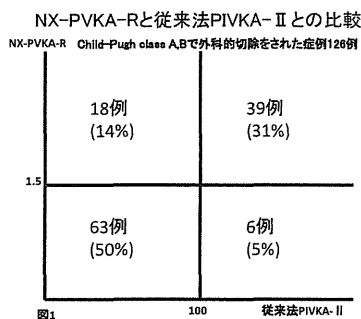
### C. 研究成果

#### NX-PVKA-R による肝細胞癌の検出

126 症例のうちカットオフ値を 1.5 とした場合、57 例 (45%) が陽性であった。従来法の PIVKA-2 と対比してみると PIVKA-2 のカットオフ値を 100 とした場合、NX-PVKA-R と PIVKA-2 とともに陽性が 39 例 (31%)、NX-PVKA-R のみが陽性が 18 例 (14%)、PIVKA-2 のみが陽性が 6 例 (5%)、ともに陰性が 63 例 (50%) であった (図 1)。以上から、NX-PVKA-R は従来からの PIVKA-2 と比



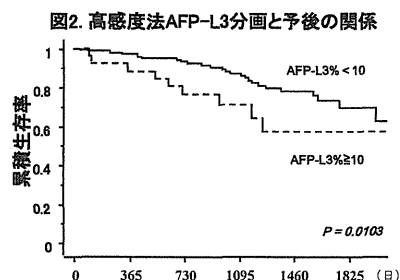
べて肝細胞癌の検出感度が有意に優れているとは言えないが両者を併用することで検出感度を上げることは可能と考えられた。



### 高感度 AFP-L3 による肝細胞癌の検出

ラジオ波焼灼療法を行った肝細胞癌179例に対し従来法のAFP-L3と高感度AFP-L3を測定し検出感度を比較した。その結果、従来法では179例中91例(51%)で測定不能、62例が0.5%以下、16例が0.5-10%、10例が10%以上であった。一方、高感度AFP-L3では、測定不能が33例(19%)へ減少し、0.5%以下が0、0.5-10%の症例が121例であった。陽性にあたる10%以上は25例と従来法に比べ増加した。次に、AFP値20ng/ml以下の症例で検討してみると従来法では測定不能であった58例が測定可能となった。さらに、従来法では10%以上は2例にとどまったのに対し高感度では11例が10%以上の陽性を示した。以上から、高感度AFP-L3は従来法では測定できないAFP低置例でも測定可能症例が増え従来法に比べ有用と考えられた。さらに、高感度AFP-L3が10%以下の症例は以上の症例に比べて有意に予

後が良好であり患者の予後予測にも役立つことが示唆された(図2)。



### プリモビストMRIによる肝発癌時の画像的変化に関する検討

我々は、昨年までの検討から肝細胞癌の信号パターンでは腫瘍分化度や高分化肝細胞癌とDysplastic noduleとの鑑別が困難な症例が多く存在することを報告してきた。今年度は、同一症例を経過観察することで肝発癌前後におけるプリモビストMRIの画像の変化について検討した。その結果、高分化肝細胞癌19例、High grade dysplastic nodule;13例, low grade dysplastic nodule;20例の計52結節において経過中に再度腫瘍生検を5結節に対し行い4例の発癌を確認した。内訳はHigh grade dysplastic noduleからの発癌が3例、low grade dysplastic noduleからが1例であった。再生検を施行した理由は超音波検査による結節の低エコー化が2例、腫瘍径の増大が3例であり、このうち肝発癌が確認された4例ともプリモビストMRIの信号パターンの変化は認

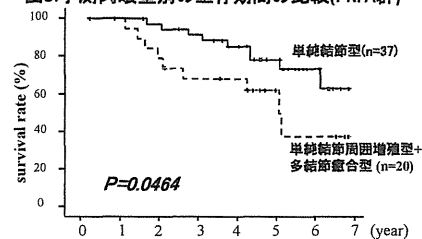
められなかった。以上から、同一症例の結節を経過観察するうえで発癌を検出するのにプリモビスト MRI の信号パターンだけでは困難な場合が観られ最終的には腫瘍生検に頼らなくてはならない場合が存在することが示唆された。

### ソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型予想に関する検討

肝細胞癌の肉眼型は腫瘍の脈管浸潤や肝内転移と密接な関係がある。我々は昨年の検討で、ラジオ波焼灼療法を行った、腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌症例においては、予測肉眼型が単純結節型に比べ単純結節周囲増殖型および多結節癒合型では無再発生存率が有意に低かった。一方、外科的切除においては、腫瘍径 20 mm 以下、20~30 mm いずれにおいても単純結節型と単結節周囲増殖型+多結節癒合型の間で無再発生存率に差は認められなかった。

今年度は、ソナゾイド超音波検査による腫瘍肉眼型診断による治療法の選択が肝細胞癌患者の予後に影響を与えるかを検討した。その結果、ラジオ波焼灼療法では、造影超音波検査による予想肉眼型において単純結節型の 1, 3, 5 年生存率は各々、100%, 91.3%, 78.1%であり、単純結節周囲増殖型と多結節癒合型の 1, 3, 5 年生存率は各々、100%, 68%, 61.8%と有意に単純結節型の方が予後良好であった (図 3)。

図3. 予測肉眼型別の生存期間の比較 (PRFA群)



一方、外科的切除では、単純結節型の 1, 3, 5 年生存率は各々、100%, 100%, 100%であり、単純結節周囲増殖型と多結節癒合型の 1, 3, 5 年生存率は各々、100%, 89.5%, 82.6%と両群間に差はみられなかった。治療法別生存率に関して単純結節型は外科的切除とラジオ波焼灼療法間に有意な差はみられなかったが、単純結節周囲増殖型と多結節癒合型においては外科的切除の 1, 3, 5 年生存率は各々、100%, 89.5%, 82.6%であり、ラジオ波焼灼療法の 1, 3, 5 年生存率は各々、100%, 68%, 61.8%と有意に外科的切除群の方が予後良好であった。以上から、ソナゾイド超音波検査での予測腫瘍肉眼型による治療法選択が肝癌患者の累積生存期間の改善に寄与することが示唆された。

### D. 考察

肝細胞癌患者の予後を改善するためには、早期発見は重要な因子であるが、その他に腫瘍の状態に最も即した治療法を選択することも大切である。

今回は、通常の PIVKA-II よりもより特異的に肝細胞癌を診断する目的で開発された NX-PVKA-R と高感度 AFP-L3 が



肝細胞癌に対する新たな腫瘍マーカーと成り得るかを検証するため肝細胞癌検出感度を従来の PIVKA-II および AFP-L3 と比較した。さらに、プリモビスト MRI が前癌病変である Dysplastic nodule と高分化肝細胞癌の鑑別に有用か否かを同一患者を経時的に観察し、発癌前後での画像パターンを比べることで検討した。最後に、ソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型予測が患者の予後改善に寄与するかについても検討した。

外科的切除された肝細胞癌患者 126 例で NX-PVKA-R と PIVKA-II を測定した結果、NX-PVKA-R の陽性率は 45.2%、PIVKA-II は 35.7%であった。NX-PVKA-R 陰性で PIVKA-II のみ陽性の症例の割合は 4.8%、NX-PVKA-R のみ陽性の割合は 11.1%であった。さらに、両方もしくは何れか一方が陽性を示す割合は 50%であり、やや NX-PVKA-R の方が PIVKA-II に比べて感度が良好のようであるが有意差はなく現時点では両者を測定することでより検出感度が上がるものと考えられた。高感度 AFP-L3 はラジオ波焼灼療法を行った肝細胞癌症例 179 例で測定した結果、従来法の AFP-L3 では測定不能が 51%であったのに対し、高感度法では 19%に改善した。また、10%以上の陽性例も 10 例から 25 例へ増加した。さらに、AFP 値が 20 ng/ml 以下の症例で比べると、従来法では測定不能が 85.0%であったのに対し、高感度法では 30.6%に改善した。また、10%以上の陽性例も 2 例から 11 例へ増加した。以上から、高感度 AFP-L3 は従来法に比べ小

肝細胞癌や AFP の低い肝細胞癌の検出にも優れていることが示唆された。

プリモビスト MRI はプリモビストが発売された当時 Dysplastic nodule と高分化肝細胞癌の鑑別に有用であるとされていたが、我々は昨年までの検討で Dysplastic nodule と高分化肝細胞癌では MRI の信号パターンが同じ症例が多く存在し、プリモビスト MRI による両者の鑑別は困難な場合が存在することを報告してきた。今年度は経過観察が可能であった症例を用いて、肝発癌前後でプリモビスト MRI の信号パターンに違いが生じるかを検討した結果、肝発癌が確認された 4 例ともプリモビスト MRI の信号パターンの変化は認められなかった。よって、以前から報告しているようにプリモビスト MRI 単独では Dysplastic nodule と高分化肝細胞癌の鑑別は困難と考えられた。

昨年の報告においてソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予測が患者の無再発生存期間を改善しうることを報告した。今年度はソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予測が生存期間の改善に寄与するかを検討した。ラジオ波焼灼療法を行って症例においてソナゾイド超音波検査で予測した腫瘍肉眼型が単純結節型であった場合の累積生存期間は予測肉眼型が単結節周囲増殖型＋多結節癒合型であった場合に比べ有意に延長していた。一方、外科的切除例では両群間で有意な差はみられなかった。治療法別の比較においても、予測肉眼型が単純結節型の場合外科的切除群とラジオ波焼灼療法群

で生存期間に有意な差はみられなかったが、単結節周囲増殖型＋多結節癒合型では外科的切除群の方がラジオ波焼灼療法群に比べて有意に生存期間が延長していた。昨年まで報告していたソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予測に元凶板治療法選択が無再発生存期間の改善だけでなく累積生存期間の改善にも有用であることが解り、今後適切に外科的切除とラジオ波焼灼療法の選択が行われることにより小肝細胞癌症例の予後改善が可能となると考えられる。

肝細胞癌患者の生存率向上のためには、早期発見による根治的治療の施行率向上とともに症例ごとの特性による最適な根治的治療法の選択が必要になると考えられる。

#### E. 結論

NX-PVKA-R や高感度 AFP-L3 を従来の腫瘍マーカーに加えてサーベイランスに用いかつソナゾイド超音波検査で腫瘍肉眼型を予測し適切に外科的切除とラジオ波焼灼療法の選択が行われることにより従来よりも早期に肝細胞癌症例を検出し適切な治療法により予後改善が可能と考えられた。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Torimura T, Ueno T, Taniguchi E, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Inoue K, Hashimoto O, Abe M, Koga H, Barresi V, Nakashima E, Yano

H, Sata M. Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil-sensitive liver cancer in mice. *Cancer Sci* 2012; 103: 542-548.

2. Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Iwamoto H, Sakata M, Hanada S, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T, Ueno T, Sata M. Hepatitis C virus core protein upregulates the expression of vascular endothelial growth factor via the nuclear factor- $\kappa$ B/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  axis under hypoxic conditions. *Hepatol Res* 2012; 42: 591-600.
3. Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Hisamochi A, Torimura T, Sata M; Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012; 47: 569-576.
4. Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Kurogi J, Kuromatsu R, Iwamoto H, Aino H, Nakano M, Kawaguchi A, Kakuma T, Sata M. Serum vascular

- endothelial growth factor as a predictor of response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy. *J Gastroenterol* 2012; 47: 686-695.
5. Inoue K, Torimura T, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Abe M, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H, Sata M. Vandetanib, an inhibitor of VEGF receptor-2 and EGF receptor, suppresses tumor development and improves prognosis of liver cancer in mice. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3924-3933.
  6. 佐田通夫（司会）、波多野悦朗、金井文彦、鳥村拓司. 進行肝細胞癌の治療 - 現状と今後の展望 -. *The Liver Cancer Journal* 2012; 4: 171-182.
  7. 鳥村拓司. 肝細胞癌に対する血管新生抑制療法の試み. *久留米医学会雑誌* 2012; 75: 199-206.
  8. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwara M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2012; 84: 108-114.
- ## 2. 学会発表
1. 中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. 肝外転移合併進行性肝癌症例に対するソラフェニブ治療の臨床的特徴. 第5回日本肝がん分子標的治療研究会, 東京 2012.
  2. 永松洋明、水上直久、城野智毅、岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. 肝外転移を伴う肝細胞癌症例に対する放射線照射治療併用ソラフェニブ投与の検討. 第5回日本肝がん分子標的治療研究会, 東京 2012.
  3. 城野智毅、永松洋明、岩本英希、鳥村拓司、佐田通夫. New FP療法により Downstaging 後肝移植が施行し得た Stage III 肝細胞癌の1例. 第17回筑後肝癌研究会, 久留米 2012.
  4. 永松洋明、城野智毅、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する IVR を中心とした治療. 第17回筑後肝癌研究会, 久留米 2012.
  5. 新関 敬、黒木淳一、相野 一、岩本英希、永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 切除不能脈管浸潤合併進行肝細胞癌 (Stage IV-AHCC) に対する治療方針についての検討. 第17回筑後肝癌研究会, 久留米 2012.



6. 中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. 肝外転移合併進行性肝細胞癌症例に対するソラフェニブ治療の臨床的特徴. 第 98 回日本消化器病学会総会, 東京 2012.
7. 城野智毅、永松洋明、平井真吾、丸岡浩人、徳安秀紀、澤田昌幸、立石秀夫、鳥村拓司、佐田通夫. 全身化学療法が不応となった切除不能大腸癌肝転移症例に対する肝動注化学療法の検討. 第 98 回日本消化器病学会総会, 東京 2012.
8. 永松洋明、城野智毅、平井真吾、丸岡浩人、徳安秀紀、澤田昌幸、鳥村拓司、佐田通夫. 腫瘍径 10cm 以上の主結節を有する Stage-IV 肝細胞癌に対する New FP 療法の成績. 第 98 回日本消化器病学会総会, 東京 2012.
9. 鳥村拓司. 肝細胞癌に対する血管新生抑制療法の試み. 第 66 回久留米医学会総会, 久留米 2012.
10. 中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果と肝外転移・肝内病変の関係:多施設での検討. 第 48 回日本肝臓学会総会, 金沢 2012.
11. 永松洋明、城野智毅、徳安秀紀、鳥村拓司、佐田通夫. 予後延長を目標とした Stage 別肝細胞癌に対する肝動注化学療法の検討. 第 48 回日本肝臓学会総会, 金沢 2012.
12. 新関 敬、黒木淳一、相野 一、岩本英希、永松洋明、住江修治、鳥村拓司、佐田通夫. 切除不能脈管浸潤合併進行肝細胞癌 (Stage IvA HCC) に対する New FP 療法の適応についての検討. 第 48 回日本肝臓学会総会, 金沢 2012.
13. 徳安秀紀、永松洋明、平井真吾、丸岡浩人、城野智毅、澤田昌幸、立石秀夫、鳥村拓司、佐田通夫. 造影効果かがみられなかった高分化型肝細胞癌における EOB 造影 MRI, ソナソゾイトド造影 US, 動注 CT 所見の比較. 第 48 回日本肝臓学会総会, 金沢 2012.
14. 鳥村拓司、中野聖士、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の効果と問題点: Kurume Liver Cancer Study Group での検討. 第 6 回日本肝がん分子標的治療研究会, 箱根 2012.
15. 中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果と進行度の関係:多施設での検討. 第 6 回日本肝がん分子標的治療研究会, 箱根 2012.
16. 高田晃男、黒松亮子、中島 収、野村頼子、住江修治、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、東南辰幸、鳥村拓司、平井賢治、佐田通夫. FNH like lesion の画像診断の特徴の検討. 第 48 回日本肝癌研究会, 金沢 2012.
17. 佐谷 学、黒松亮子、山田慎吾、中野聖士、住江修治、高田晃男、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌における治療前高感度 AFP-L3%値を用いた多中心性再発の危険性予測の有用性. 第 48 回日本肝癌研

- 研究会, 金沢 2012.
18. 永松洋明、城野智毅、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する cancer free を目的とした肝動注化学療法. 第 48 回日本肝癌研究会, 金沢 2012.
  19. 相野 一、黒木淳一、田尻能祥、新関 敬、黒松亮子、高田晃男、住江修治、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、鳥村拓司、佐田通夫. 当院での TACE 不応に対するミリフプラチンの有効性と安全性の検討. 第 48 回日本肝癌研究会, 金沢 2012.
  20. 中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝癌に対するソラフェニブの治療効果と進行度の関係: 多施設での検討. 第 48 回日本肝癌研究会, 金沢 2012.
  21. 城野智毅、永松洋明、澤田昌幸、徳安秀紀、丸岡浩人、平井真吾、立石秀夫、吉田 博、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓術における抗がん剤種類による効果の比較. 第 48 回日本肝癌研究会, 金沢, 2012.
  22. Nagamatsu H, Torimura T, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy aimed at cancer-free state for advanced hepatocellular. International Liver Cancer Association, 6th Annual Conference (ILCA 2012), Berlin, Germany 2012.
  23. Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. International Liver Cancer Association, 6th Annual Conference (ILCA 2012), Berlin, Germany 2012.
  24. Shirono T, Nagamatsu H, Torimura T, Sata M. Study of hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastasis from colorectal cancer. International Liver Cancer Association, 6th Annual Conference (ILCA 2012), Berlin, Germany 2012.
  25. 佐谷 学、黒松亮子、住江修治、中野聖士、山田慎吾、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌における治療前高感度 AFP-L 3%値を用いた多中心性再発の危険性予測への有用性. 第 14 回九州肝癌研究会学術講演会, 福岡 2012.
  26. Nagamatsu H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Comparison of time to progression between single TACE and hepatic arterial infusion chemotherapy prior to TACE for the patients with multinodular hepatocellular carcinoma. The 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Barcelona, Spain 2012.
  27. 黒松亮子、高田晃男、住江修治、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、

- 鳥村拓司、佐田通夫. アルコール性肝硬変に起因した肝細胞癌における多中心性再発の検討. 20th JDDW (第 16 回日本肝臓学会大会), 神戸 2012.
28. 佐谷 学、黒松亮子、山田慎吾、中野聖士、住江修治、高田晃男、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌における治療前高感度 AFP-L3%値を用いた多中心性再発の危険性予測の有用性. 20th JDDW (第 16 回日本肝臓学会大会), 神戸 2012.
29. 住江修治、川口 巧、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. ピオグリタゾンの HCV 関連肝細胞癌再発抑制における有効性の検討. 20th JDDW (第 16 回日本肝臓学会大会), 神戸 2012.
30. 相野 一、住江修治、黒木淳一、田尻能祥、新関 敬、黒松亮子、中野聖士、佐谷 学、山田慎吾、鳥村拓司、佐田通夫. 肝外転移を伴う進行肝細胞癌(stage IVB)の検討. 20th JDDW (第 16 回日本肝臓学会大会), 神戸 2012.
31. 永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する cancer free を目的とした肝動注化学療法. 20th JDDW (第 10 回日本消化器外科学会大会、第 54 回日本消化器病学会大会、第 16 回日本肝臓学会大会 合同), 神戸 2012.
32. 山田慎吾、川口 巧、黒松亮子、住江修治、佐谷 学、黒木淳一、田尻能祥、新関 敬、中野聖士、相野 一、鳥村拓司、佐田通夫. 非 B 非 C 肝癌に関連する生活習慣病の検討. 第 100 回日本消化器病学会九州支部例会、第 94 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同, 鹿児島 2012.
33. 永松洋明、鳥村拓司、城野智毅、吉田 博、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するミリフプラチン+5FU 併用持続肝動注療法の Phase I 試験. 第 50 回日本癌治療学会学術集会, 横浜 2012.

**1) 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし